

Y염색체 장완 결실을 동반한 무정자증 1례

포천중문의과대학 산부인과학교실 · 비뇨기과학교실*

남윤성 · 김현주* · 이숙환 · 곽인평 · 윤태기 · 차광열

A Case of Azoospermia Associated with Yq Deletion

Y.S. Nam, H.J. Kim*, S.H. Lee, I.P. Kwak, T.K. Yoon and K.Y. Cha

Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Urology,*
College of Medicine, Pocheon CHA University, Pocheon, Korea

= Abstract =

Different Y mutation in Yq11 occurring de novo in sterile males were first described 19 years ago. Since the phenotype of the patients was always associated with azoospermia or severe oligospermia, it was postulated that these mutations interrupt a Y spermatogenesis locus in the euchromatic Y region (Yq11) called azoospermia factor (AZF). Recently, it became possible to map AZF mutations to different subregions in Yq11 by molecular deletion mapping. This indicated that azoospermia is possibly caused by more than one Y gene in Yq11 and the Yq11 chromatin structure. The frequency of AZF mutations in idiopathic sterile males (5~20%) may indicate a need for a general screening programme for its analysis in infertility clinic. We have experienced a case of deletion distal to Yq11 region in azoospermic patient. So we report this case with a brief review of literatures.

Key Words: Azoospermia, Yq11 deletion

서 론

Y염색체 장완의 진정염색질 (euchromatin)부위에서의 간질성 결실 (interstitial deletion)에 대한 연구로 많은 사실이 밝혀졌다. 이런 돌연변이는 무정자증, 심한 희소정자증과 관련되어 있다. Yq11 부위에서 많은 다양한 결실이 보고되었기 때문에 새로 발생한 Yq11부위의 미세결실 (microdeletion)만이 불임과 유의한 상관관계가 있다. 현재 까지 700명 이상의 환자에서 남성불임과 관련된 3가지의 다른 새로운 Yq11 미세결실이 보고되었다. 그것들은 Yq11부근에 최소한 3개 이상의 정자형성 부위가 존재한다는 사실을 뒷받침하여 무정자증인자 (azoospermia factor: AZF) a, b, c로 명명되었다. 그들 각각은 정자형성에 기여하는 최

소한 한개 이상의 Y유전자를 포함하고 있으며 만약 돌연변이가 생기면 각각의 AZF부위에 상응하는 동일한 불임양상을 나타낼 것이다. 저자들은 무정자증을 가진 남성불임 환자에서 Y염색체 장완 11이하부위의 결실을 발견하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

31세의 남성이 1년간의 불임을 주소로 본원을 방문하였다. 과거력과 가족력상에는 특별한 사항이 없었다. 이학적 소견은 신장 175 cm, 체중 90 kg, 혈압 120/80 mmHg, 체온 36.5℃, 맥박 80회/분이었으며 그외에는 특이사항이 없었다. 생식기 진찰소견상 음경과 음모의 발달은 정상이었고 고환의 용적은 양쪽 모두 12 cc 정도였다.



Fig. 1. Karyotype showing deletion of Yq11.

검사소견으로는 FSH: 21.0 mIU/mL, LH: 5.0 mIU/mL, prolactin: 12.0 ng/mL, testosterone: 4.13 ng/mL였다. 정액검사상 용적은 3.0 cc, pH 8.0이었으며 정자는 찾을 수 없어서 무정자증으로 진단되었다. 고환 조직검사상 생식세포의 수가 감소되고 성숙도가 떨어졌으며 기저막의 비후, Leydig세포의 증식소견을 보였다. 염색체 검사상 Y염색체 장완의 11부위이하가 결실을 나타냈다 (Fig. 1).

치료계획은 Clomiphene으로 치료 후 정액검사를 실시하여 정자가 나오면 세포질내 정자주입술 (intracytoplasmic sperm injection: ICSI)을 실시하고, 정자가 나오지 않으면 고환조직 정자추출술 (testicular sperm extraction: TESE)을 이용하여 정자를 채취하여 세포질내 정자주입술을 통한 시험관 아기 시술을 시행할 예정이다. 상기방법이 모두 실패하면 비배우자간의 자궁내 정자주입술을 실시하여 임신을 시도할 예정이지만 환자가 병원을 방문하지 않아 추적관찰이 되지않고 있다.

고 찰

40~60%의 경우 남성불임의 원인은 알려지지 않고 원인불명으로 남아 있다 (De Kretser, 1997). 알려진 원인인자로는 정맥류, 만성질환, 정관수술, 감염, 약제, 방사선치료, 항암치료, 고환염전, 잠재고환증, 열에 대한 노출, 그리고 성적 이상 등이다. 알려진 유전적 인자로는 Klinefelter증후군, 46,XX남성증후군, Kallmann증후군, Kartagener증후군, 그리고 근이양증 등이 있다. 남성불임과 관련된 유전질환과 증후군은 빠른 속도로 밝혀지고 있다. 예를 들어서 선천성 정관무형성증 (congenital absence of the vas deferens)과 낭포성 섬유증 (cystic fibrosis)과의 관계가 밝혀졌으며 최근에 Y염색체의 미세결절이 남성불임의 원인으로 제시되었다. 그러나 원인을 완전히 규명하기에는 많은 시간이 걸리며 불임남성에서 유전질환의 정확한 빈도도 아직 알려져 있지 않다.

정자형성에서 감수분열 과정은 유전적 이상의 주요원인으로 생각된다. 대부분의 경우 감수분열에서의 문제는 정자형성의 장애를 초래한다. 감수분열은 다양한 유전자에 의해 조절되는 복잡한 과정이며 그 중 소수만이 밝혀졌다. 그것들은 무정자증 소실유전자 (deleted in azoospermia: DAZ)와 RNA에 결합하는 요소 1 (RNA binding motif 1: RBM1) 등이다 (Ma *et al.*, 1993; Reyo *et al.*, 1995). 언급한 바와 같이 정자형성에 관여하는 유전적 인자에 관하여 정확히 밝혀지지 않았기 때문에 세포질내 정자주입술을 통하여 어떤 인자가 자식에게 전달될지도 모른다. 사실 현재의 생식보조술과 유전정보 사이에는 일치되지 않는 면도 존재한다. 그리하여 생식보조술을 시행하는 남성에게 모든 가능한 방법을 동원하여 조사를 하여야 한다. 이러한 방법에는 가족력, 핵형분석, 분자생물학적 검사, 그리고 유전상담 등이 있다.

비정상적인 정액검사 소견을 보이는 환자에서 핵형이상의 빈도는 3.65%이다. 그렇지만 불임 남성 중에서 핵형이상의 빈도는 여러가지 인자에 좌우된다. 그 중 가장 중요한 요소는 불임의 정의이다. 염색체 이상의 빈도는 또한 염색체 분석방법에 따라 달라진다. 그래서 불임부부에서 모든 남자의 염색체 분석을 실시하면 정액검사상 이상을 나타내는 환자에서만 분석을 하는 것보다 그 빈도가 낮아질 수도 있다 (Chandley *et al.*, 1972; Bourrouillou *et al.*, 1985). 그렇지만 백혈구를 이용한 핵형분석은 시간이 오래 걸리고 비용이 많이 드는 단점이 있다.

정자의 형태 자체가 염색체 이상과 관련이 있는 것 같지는 않다 (Cummins and Jequier, 1994). 다른 연구에서는 특별한 부위를 포함하는 Y염색체 장완의 결실 (deletion)이 무정자증과 심한 희소정자증을 유발할지도 모른다고 발표되었다 (Chandley and Cooke, 1994; Reijo *et al.*, 1995; Reijo *et al.*, 1996). 또한 정관무형성증을 가진 남자의 50% 이상이 낭포성 섬유증을 가지고 있다는 사실이 밝혀졌다 (Anguiano, 1992).

보조생식술과 특히 세포질내 정자주입술의 개발로 많은 불임남성의 치료가 가속화되었다. 그러나 보조생식술과 세포질내 정자주입술 같은 방법에 의하여 아버지의 염색체 이상이 다음 세대로 전달되지 않을까 하는 우려또한 무시할 수 없다 (Baschat, 1996). 세포질내 정자주입술로 태어난 자식에서 불임을 포함한 유전적인 질병이 증가

하지 않나하는 위험성도 존재한다 (Vogt, 1995).

염색체 이상이 어떤 기전으로 불임을 유발하는지 정확하게 밝혀지지는 않았다. 비정상적으로 분포된 염색질 (chromatin)이 감수분열을 방해하여 정자생성을 감소시키는 것 같다. 비정상적인 염색체를 가진 정자는 비정상적인 배아발생을 유발하고 따라서 조기임신소실을 일으킨다 (Evans *et al.*, 1978).

오래전에 Y염색체 장완의 거대결실이 보고되었다 (Tiepolo and Zuffardi, 1976). 이 연구에서 Y염색체상에 정자형성에 관여하는 무정자 인자 (azoospermia factor: AZF)가 존재할 것으로 추정되었다. 최근에 분자학적 방법으로 무정자증 환자에서 Y염색체의 미세결실 (microdeletion)이 발견되었다 (Camarri *et al.*, 1993; Ma *et al.*, 1993; Reyo *et al.*, 1995). 전에는 YRRM1 (Y chromosome RNA recognition motif 1)이라고 알려진 RBM1이 분리되었고 이 유전자가 RNA에 결합되는 요소 (RBM)를 해독하는 Y염색체 유전자 집단의 일부라는 것이 밝혀졌다. 복잡한 구성 때문에 정자형성에 있어서 RBM1의 정확한 역할은 밝혀지지 않고 있다. 그 후 DAZ유전자가 분리되었는데 RBM1과 같이 DAZ유전자는 RNA에 결합하는 단백질을 해독하고 고환에 전사 (transcription)된다. 희소정자증을 가진 남성에서 DAZ유전자가 존재하지 않는다는 사실은 이 유전자가 소실된다고 해서 반드시 성숙한 정자가 생성되지 않는 것은 아니라는 것을 의미한다. 원인불명의 무정자증 혹은 심한 희소정자증을 가진 370명의 남성에 대한 조사에서 Yq11부위에 3가지의 AZF좌위 (locus)가 증명되었다 (Vogt *et al.*, 1996). 그중 AZFa는 근위부에 위치하고 AZFb는 중심부에 있으며 RBM1이 속해 있으며 AZFc는 원위부에 존재하며 DAZ유전자와 일치한다.

어떤 저자들은 생식력을 가진 남성에서 Y염색체의 미세결실에 대하여 보고했다 (Vogt *et al.*, 1996; Pryor *et al.*, 1997). 그렇지만 이 경우에서 정자의 숫자는 자세히 언급되지 않았다. 이 경우 정자의 숫자에 대한 정보는 중요하다. 왜냐하면 생식력이 있는 경우에서도 희소정자증이 있을 수 있으며 반면에 특히 Y염색체의 미세결실이 있으면서도 아무런 증상이 없을 수 있기 때문이다. 이것을 다형현상 (polymorphism)이라고 하는데 이 다형현상이 가족적으로 생기는데 반해 AZFa, AZFb, AZFc에서의 병적인 미세결실은 대

개 가족적이 아니라 새로이 (de novo) 발생한다. 다형현상과 병적인 결실을 구별하는 가장 쉬운 방법은 환자의 아버지를 조사하는 것이다. 만약 아버지가 미세결실을 가지고 있지 않다면 다형현상일 확률은 거의 없다. 따라서 미세결실은 새로이 발생하며 불임을 일으킬 가능성이 높다.

각각의 미세결실에 해당하는 표현형을 정의하는 것은 아직 불분명하다. AZFa와 AZFb의 결실은 아마도 무정자증을 초래할 것으로 추측되며 AZFc에서의 결실은 무정자증 혹은 심한 회소정자증을 일으킨다 (Vogt *et al.*, 1996). AZFc부위의 결실을 가진 남성에서 심한 회소정자증이 있지만 특별한 증상이 없고 정상 난포자극호르몬 수치를 보인 예도 있다 (Kremer *et al.*, 1997).

결 론

저자들은 무정자증을 가진 남성불임 환자에서 Y염색체 장완 11이하부위결실 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

Anguiano: Congenital bilateral absence of the vas deferens: a primary genetic form of cystic fibrosis. *J Am Med Assoc* 1992, 267, 1794-1797.

Baschat: Results of cytogenetic analysis in men with severe subfertility prior to intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1996, 11, 330-333.

Bourrouillou G, Dastugue N, Colombies P: Chromosome studies in 952 infertile males with a sperm count below 10 million/ml. *Hum Genet* 1985, 71, 366-367.

Camarri L, Novelli G, Gennarelli M, et al: Yq deletions and AZF locus: molecular analysis in two fetuses with nonfamilial homogenous Yq rearrangements. *Genet Couns* 1993, 4, 223-226.

Chandley AC, Christie S, Fletcher J, et al: Translocation: heterozygosity and associated subfertility. *Cytogenet Cell Genet* 1972, 11, 516-533.

Chandley AC, Cooke HG: Human male infertility: Y-linked genes and spermatogenesis. *Hum Mol Genet* 1994, 3, 1449-1452.

Cummis JM, Jequier AM: Treating male infertility

needs more clinical andrology, not less. *Hum Reprod* 1994, 9, 1214-1219.

De Kretser D: Male infertility. *Lancet* 1997, 349, 787-790.

Evans JA, Canning N, Hunter AGW, et al: A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. An analysis of the significance and cytologic behaviors of the Robertsonian and reciprocal translocations. *Cytogenet Cell Genet* 1978, 20, 96-123.

Kremer J, Tuerlings J, Meuleman E, et al: Microdeletions of the Y chromosome and intracytoplasmic sperm injection: from gene to clinic. *Hum Reprod* 1997, 349, 787-790.

Ma K, Inglis JD, Sharkey A, et al: A Y chromosome gene family with RNA binding protein homology candidates for the azoospermic factor AZF controlling human spermatogenesis. *Cell* 1993, 75, 1287-1295.

Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, et al: Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med* 1997, 336, 534-539.

Reijo, Lee TY, Salo P, et al: Diverse spermatogenic defects in human caused by Y chromosome deletions: a novel RNA binding protein. *Nature Genet* 1995, 10, 383-393.

Reijo, Alagappan RK, Patrizio P, et al: Severe oligospermia resulting from deletions of azoospermia factor gene on Y chromosome. *Lancet* 1996, 347, 1290-1293.

Reyo R, Lee TY, Alagappan R, et al: Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA binding protein gene. *Nat Genet* 1995, 10, 383-393.

Tiepolo L, Zuffardi O: Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent proportion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976, 34, 119-124.

Vogt PH: Genetic aspects of artificial fertilization. *Hum Reprod* 1995, 10, 128-137.

Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, et al: Human Y chromosome azoospermic factors (AZF) mapped to different subregions in Y94. *Hum Mol Genet* 1996, 5, 933-943.